

THESIS

MUNICH

1965

DIE BLUTZUCKERWERTE
UNTER EINWIRKUNG VON TOLBUTAMID
BEI ADIPOSEN UND NORMALGEWICHTIGEN
KINDERN

Ernst R. Wittermann

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Alfred Wiskott

DIE BLUTZUCKERWERTE
UNTER EINWIRKUNG VON TOLBUTAMID
BEI ADIPOSEN UND NORMALGEWICHTIGEN
KINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
E r n s t R. W i t t e r m a n n
aus
München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. D. KNORR

Mitberichterstatter: Professor Dr. A. WISKOTT

Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 22.6.1965

INHALTSVERZEICHNIS

- 1) Einleitung
Fragestellung der Arbeit
- 2) Material
- 3) Methodik
 - a) Untersuchungsgang
 - b) Bestimmungsmethode der Blutzuckerwerte
 - c) Methodischer Fehler
- 4) Ergebnisse
 - a) Glukosewerte im Blut nach Tolbutamidinjektion i.v. bei adipösen Kindern
 - b) Dieselben Werte bei normalgewichtigen Kindern
 - c) Vergleich der beiden Untersuchungsreihen
- 5) Diskussion
- 6) Zusammenfassung
- 7) Literaturverzeichnis

1) EINLEITUNG.

Die Adipositas und im Besonderen die des Jugendlichen stellt noch heute ein im Grunde ungelöstes Problem dar und zwar sowohl was die Genese als auch die Therapie betrifft. Zweifellos gibt es Fälle von Adipositas, deren Ursachen bekannt sind. Danach hat auch HUBER (16) eine Einteilung der Adipositas versucht. Diese ätiologisch geklärten, wie zum Beispiel das Cushing-Syndrom, der Morbus Fröhlich oder Inaktivität bei persönlichkeitsabbauenden Prozessen, machen aber nur einen kleinen Bruchteil der Fettsuchtfälle aus. Für die übrigen, im Kindesalter meist als Präpubertätsfettsucht deklariert, diskutiert man die verschiedensten Ursachen von komplizierten Stoffwechselvorgängen bis zu der einfachen, aber auch ziemlich nichtssagenden These, daß jede Adipositas eine Mastfettsucht sei; denn warum die vermehrte Kalorienzufuhr erfolgt, ist damit noch nicht gesagt. ILLIG (17) versucht dies auf einen Circulus vitiosus zurückzuführen: vermehrte Kohlenhydratzufuhr - Insulinverknappung - niedriger effektiver Blutzuckerspiegel - Hungergefühl - Mast. Bereits 1928 nahm FALTA (11) einen primären Hyperinsulinismus als auslösende Ursache der Fettsucht an. Zwar wurde diese Ansicht in der Folgezeit von den meisten Autoren abgelehnt, jedoch wird sie von RAY (28) neuerdings wieder vertreten.

Das häufige gemeinsame Auftreten von Diabetes und Fettsucht beim Erwachsenen - in einer Untersuchungsreihe fand man unter 1000 Diabetikern 77% Adipöse (21) - ließen auch schon früh an Zusammenhänge zwischen Insulin und Fettstoffwechsel denken. KISCH (21) hat darauf schon 1915 aufmerksam gemacht. DAWEKE (10) vermutet jedoch, daß die Adipositas und der Diabetes mellitus eher Folge einer gemeinsamen erbten Anlage sind, als daß sie voneinander abhängen. Aber auch das "large-

baby-diabetic-syndrom", das SHELDON (35) und GILBERT u.a. (12) beschrieben haben, das heißt das Auftreten von Geburten überschwerer Neugeborener bei diabetischen oder prädiabetischen, aber auch bei nur übergewichtigen Müttern weist wiederum auf enge Zusammenhänge zwischen Insulin und Fettstoffwechsel hin. YOUNG (47) hat enge Beziehungen zwischen Diabetesentwicklung und der Geburt von übergewichtigen Kindern zum Wachstumshormonspiegel nachweisen können. Auch aus der Beobachtung, daß ein Teil der insulinbehandelten diabetischen Kinder einen übermäßigen Fettansatz zeigt, hat man umgekehrt den Schluß ziehen wollen wie es JOSLIN (18) tat, daß adipöse Kinder zu Diabetes mellitus neigen. SCHREIER u. Mitarb. (30) führten deshalb bei adipösen und normalgewichtigen Kindern Glukosedoppelbelastungen nach STAUB-TRAUGOTT durch, konnten aber aus ihren Ergebnissen nicht dieselben Schlußfolgerungen ziehen. Sie wiesen vielmehr nach, daß die Reaktion der jugendlichen Fettsuchtpatienten auch auf Insulin zumindest weitgehend der Norm entspricht. KAPLAN (20) fand bei erwachsenen Adipösen abnorme Zuckerbelastungskurven. An einer wichtigen Stellung des Insulins im Fettstoffwechsel ist jedoch nicht mehr zu zweifeln. So haben STETTEN u. BOXER (37) schon 1944 nachweisen können, daß die Fettsynthese durch Insulin aktiviert wird. TEPPERMAN u. Mitarb. (41) gelang es zu zeigen, daß auch unter Umgehung der Leber im Fettgewebe selbst unter Anwesenheit von Insulin aus Glykogen Fett entstehen kann. Andere Autoren wie BALMAIN (4), WINIGRAD u. Mitarb. (45, 46) und STAUB (38) machten ähnliche Beobachtungen; es handelte sich dabei um Versuche mit peripherem Fettgewebe zum Beispiel der Mamma. RENOLD u. Mitarb. (31) fanden dagegen, daß Insulin hauptsächlich die Lipogenese in der Leber stimuliert.

Die Bedeutung des Insulins für die Umwandlung von Glukose in Fett wurde durch jüngste Untersuchungen in den Laboratorien von CHAIKOFF (8) näher geprüft. Danach

scheint es nun ziemlich sicher zu sein, daß Insulin einen direkten Einfluß auf die Fettsäuresynthese aus Kohlenhydrat hat. Man hat sich dies kurz skizziert so vorzustellen: eines der Zwischenprodukte der Glykolyse, die ebenfalls durch Insulin aktiviert wird, ist die Phosphobrenztraubensäure, aus der durch Dekarboxylierung die sogenannte "aktive Essigsäure" entsteht; diese wird mit Hilfe von Coenzym A und Energie, die durch Adenosintriphosphat geliefert wird, zu höheren Fettsäuren kondensiert. Diese Synthese ist also nur möglich, wenn genügend Energie in Form von Adenosintriphosphat zur Verfügung steht; dieses wird aber im Zuge der Glykolyse mit Hilfe von Insulin gewonnen. Häufig übertrifft sogar die Umwandlung von Brenztraubensäure zu Fett die Resynthese von Glykogen (29). SCHREIER u. Mitarb. (29) fanden bei Analysen, daß von dem aufgenommenen Kohlenhydrat 30% zu Fett, 3% zu Glykogen synthetisiert wird, 66% dagegen der Verbrennung dienen.

Aus der Beobachtung, daß exogene Insulinzufuhr in manchen Fällen zur Adipositas führt (18), kann man noch nicht unbedingt den Schluß ziehen, daß Adipöse einen Hyperinsulinismus zeigen müßten. DAWEKE u. Mitarb. (10) gingen der Prüfung dieser Frage nach, indem sie bei Fällen schwerer Adipositas die insulinähnliche Aktivität (ILA) und die physiologische Insulinreserve bestimmten. Allerdings ist dabei zu beachten, daß es sich dabei fast durchweg um erwachsene Patienten handelt, bei denen die Adipositas bereits durchschnittlich zehn Jahre bestand. Eine eventuell zugleich vorliegende diabetische Stoffwechsellage wurde durch Glukosedoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT ausgeschlossen. Es stellte sich heraus, daß die adipöse Gruppe fast doppelt so hohe ILA aufwies wie die normalgewichtige. Diese Ergebnisse wurden von BOTTERMANN (7) bestätigt. RABINOWITZ u. ZIERLER (26,27) wiesen nach, daß bei adipösen Patienten eine Unterempfindlichkeit gegen die Wirkung exogen zugeführten Insulins besteht. Außerdem fanden

dieselben Autoren ebenfalls stark erhöhte Insulinwerte (ILA) im Blut bei der menschlichen Adipositas. Sie fassen dies jedoch nicht als primären Hyperinsulinismus auf, sondern als adaptive Stoffwechselregulation, wobei die kaum unterschiedlichen Glukosespiegel in beiden Gruppen dafür sprechen, daß bei der Adipositas zumindest des Erwachsenen eine Insulinunterempfindlichkeit besteht, die man auf verschiedene Weise erklären könnte. BARTELSMEIER (6) hat dabei besonders auf hormonale Insulingegenregulationen aufmerksam gemacht, die man auch bei der scheinbaren Insulinunterempfindlichkeit berücksichtigen müßte.

Nun erscheint es interessant, nicht nur die Reaktionsweise des Adipösen auf zugeführtes Insulin kennenzulernen, sondern auch zu versuchen, Aufschluß darüber zu erhalten, welche Mengen blutzuckersenkenden Insulins dem Adipösen im Vergleich zum Normalgewichtigen zur Verfügung stehen, beziehungsweise wie bei ihm die Blutzuckerregulation vor sich geht bei nur endogener Insulinausschüttung aus den LANGERHANS'schen Inseln des Pankreas. Dazu steht seit einigen Jahren der von UNGER u. MADISON (43) angegebene Tolbutamidtest zur Verfügung. Tolbutamid ist ursprünglich aus der Sulfonamidchemie hervorgegangen (39) und trägt die chemische Bezeichnung N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff. Tolbutamid hat die Eigenschaft, den Blutzucker zu senken und wird deshalb beim Altersdiabetes auch als Therapeutikum eingesetzt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß sich diese Blutzuckersenkung nur erreichen läßt, wenn noch funktionsfähige B-Zellen in den LANGERHANS'schen Inseln vorhanden sind, das heißt solche B-Zellen, die zwar noch Insulin produzieren, dieses aber trotz Bedarf nicht ausschütten. Bei genauer Untersuchung der Tolbutamidwirkung fand man, daß seine Hauptwirkung in einer Insulinausschüttung zu suchen ist. Diese Insulinausschüttung konnte MEHNERT (23)

durch Perfusion des Pancreas mit Tolbutamid direkt nachweisen; es erfolgte ein hoher Anstieg der ILA im Pancreasvenenblut. SELTZER (34) fand, daß eine intravenöse Gabe von Tolbutamid, die zu einer Blutzuckersenkung führt, mit einem raschen Anstieg der ILA im Pancreasvenenblut korrespondiert. LACY (22) und BÄNDER (3) zeigten, daß die Einwirkung von Tolbutamid auf die LANGERHANS'schen Inseln zu einer Degranulation der B-Zellen führt und werten dies als Beweis für eine Insulinausschüttung. MASKE (40) deutet die Insulinabgabe als Folge einer Aktivierung des Glukosestoffwechsels der B-Zellen und meint, daß Metaboliten des Glukosestoffwechsels die Insulinausschüttung direkt stimulieren könnten. MOHNIKE (25) glaubt, daß Tolbutamid auf dem Umweg über eine Beeinflussung der in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifenden Fermente wirkt. Auch andere Befunde sprechen dafür, daß es sich bei der Tolbutamidwirkung nicht nur um eine einfache Insulinabgabe aus dem Pancreas handeln kann, da SÖLING (36) fand, daß bei gleichzeitiger Anwendung von Biguaniden und Insulin ein wirkungsvoller Summationseffekt eintritt, während bei gleichzeitiger Gabe von Biguanid und Sulfonylharnstoff (und zwar einer dem Insulin äquivalenten Menge) man nur eine geringe Wirkungssteigerung findet. Über den Angriffspunkt der Biguanide im Glukosestoffwechsel hat man noch keine genauen Kenntnisse, doch scheint es, als ob die periphere Zelle direkt beeinflusst würde, die Kohlenhydratutilisation zu steigern. HASSELBLATT (14,15) meint annehmen zu können, daß die Tolbutamidwirkung in einer Lösung von Insulin aus einer unwirksamen Eiweißbindung besteht. Trotz der wahrscheinlich auch peripheren Wirkung von Tolbutamid kann man es doch als Diagnostikum für die Kapazität der Insulindepots verwenden, wie dies auch als Routinemethode in der Klinik täglich geschieht, um prädiabetische Zustände oder Insulinome zu entdecken. Als Indi-

kator für die Menge des ausgeschütteten Insulins, zumindest des blutzuckersenkenden Insulins, dient der Glukosespiegel im Blut, der im Nüchternzustand vor der Tolbutamidinjektion bestimmt wird und dessen Verlauf besonders in der ersten halben Stunde interessant ist, wo er je nach ausgeschütteter Insulinmenge mehr oder weniger steil abfällt, um dann im Verlauf der nächsten zwei Stunden durch Gegenregulation langsam wieder anzusteigen. HAAS (13) zeigte, daß dabei von großer Bedeutung der zeitliche Einfluß der letzten Kohlenhydrataufnahme auf den Blutzuckerabfall ist. Um vergleichbare Kurven zu erhalten, muß deshalb immer die gleiche Nüchternzeit bis zum Zeitpunkt der Injektion von Tolbutamid eingehalten werden.

2) MATERIAL.

Aus dem stationären Krankengut der Universitätskinderklinik München kamen zwei Gruppen von Patienten zur Untersuchung:

Gruppe A (Tabelle 1):

23 Übergewichtige Buben und Mädchen im Alter von fünf bis sechzehn Jahren, die man schon dem äußeren Aspekt und der Dicke der Hautfalten nach als adipös bzw. ihrer dem Alter entsprechenden Körperlänge nach zudem als Adiposogiganten bezeichnen mußte. Ihr Körpergewicht lag um 25 - 108% über dem Sollgewicht entsprechender Körperlänge, wenn man das Somatogramm nach VOCT (44) bzw. die Prozentgewichtigkeit nach HUBER (16) zu Grunde legt. Da die 2-Signalgrenze der physiologischen Schwankungsbreite bis 17% Übergewichtigkeit geht, scheint die Zuordnung der 23 Patienten zur Gruppe Adipositas gerechtfertigt. Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung ergab sich bei ihnen kein Anhalt für eine organische oder hormonelle Ursache der Adipositas.

Tabelle 1 (Gruppe A)

	Alter (Jahre; Monate)	Gewicht (kg)	Prozent- gewich- tigkeit	Länge (cm)	Prozent- mäßig- keit
1.)	5; 0	17.2	+33	88	-12
2.)	13; 8	93.8	+73	168	+11
3.)	9; 1	47.2	+67	133	± 0
4.)	8; 5	53.0	+83	135	± 0
5.)	7; 1	50.1	+43	144	± 0
6.)	10; 10	47.8	+34	145	+ 4
7.)	14; 5	79.4	+54	165	+ 5
8.)	14; 3	82.1	+70	159	± 0
9.)	11; 0	43.6	+57	132	- 6
10.)	9; 8	58.0	+63	145	+ 8
11.)	10; 3	82.1	+108	151	+12
12.)	11; 7	35.6	+26	133	- 9
13.)	9; 10	54.5	+50	146	+ 7
14.)	13; 9	80.3	+92	154	± 0
15.)	6; 6	51.5	+26	126	+ 7
16.)	8; 2	36.5	+34	131	+ 5
17.)	15; 1	74.9	+53	162	± 0
18.)	12; 0	51.8	+28	152	+ 6
19.)	15; 6	86.8	+71	164	± 0
20.)	13; 6	64.6	+58	152	+ 3
21.)	10; 10	64.4	+70	149	+ 8
22.)	12; 8	63.3	+25	164	+12

Mittelwert $\bar{x}$: +56

Bei einem der adipösen Probanden wurde nachträglich bei der Chromosomenanalyse ein Karyotyp des Musters 44XYY festgestellt, er wurde deshalb nicht in die Gruppe A aufgenommen. Bei ihm fiel schon bei der Untersuchung eine hochliegende Blutzuckerkurve auf.

23.)	13; 8	67.0	+43	160	+ 5
------	-------	------	-----	-----	-----

Gruppe B:

18 Buben und Mädchen derselben Altersstufe, deren Ist-Gewicht innerhalb der 2-Sigmagrenze des Sollgewichts entsprechender Körperlänge lag. Es handelte sich bei ihnen um stoffwechselgesunde Kinder.

3) METHODIK.

a) Untersuchungsgang:

Nach einer Nüchternzeit von vierzehn Stunden wurde morgens zwischen sieben und acht Uhr aus der Fingerkuppe Kapillarblut zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers entnommen. Anschließend erhielten die Probanden intravenös eine Menge von Tolbutamid (RASTINON "Hoechst" für den i.v. Test), die jeweils auf die Körperoberfläche berechnet wurde. Dabei wurde die für den Erwachsenen angegebene Menge von 1000 mg RASTINON zu Grunde gelegt und eine Menge von 600 mg / m² gespritzt in einer 5 %igen Lösung. (Durchschnittswert für den 70 kg schweren Erwachsenen: 1.7 m²). Wie sich in mehreren Vorversuchen herausstellte, genügte diese Menge, um bei manchen Probanden erste hypoglykämische Zeichen wie Müdigkeit, Herzklopfen und Schwindel hervorzurufen, die allerdings meist nur wenige Minuten ungefähr 30 bis 45 Minuten nach der Injektion anhielten.

20, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach der Injektion wurde wiederum aus der Fingerkuppe Blut zur Bestimmung des Blutzuckers entnommen. Während der Dauer des Versuchs blieben die Kinder nüchtern und hielten absolute Bettruhe.

b) Bestimmungsmethode der Blutzuckerwerte:

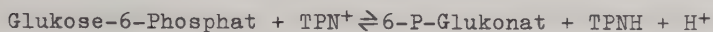
Auf enzymatischem Wege wurde im Blut die D-Glukose bestimmt mit Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (UV-Test mit TPN, Biochemica Test Combination

BOEHRINGER-Mannheim).

Prinzip der Bestimmung: Glukose wird durch Hexokinase katalysiert enzymatisch mit Hilfe von Adenosintriphosphat (ATP) zu Glukose-6-Phosphat



Aus Glukose-6-Phosphat entsteht durch Glukose-6-Phosphatdehydrogenase mit Hilfe von Triphosphopyridinnukleotid (TPN), das zum TPNH reduziert wird, 6-Phosphoglukonat



Die entstehende TPNH-Menge ist der eingesetzten Glukosemenge äquivalent. TPNH ist Meßgröße und wird auf Grund seiner Absorption bei 340 mμ bestimmt. Ein Triäthanolaminpuffer ($3 \cdot 10^{-1} \text{M}$) gewährleistet ein konstantes pH von 7,5. Die erhaltene Extinktionsdifferenz, gemessen 10 Minuten nach Zugabe der Fermente bei Raumtemperatur, wird mit dem Faktor 474.7 multipliziert, um den Blutzuckerwert in mg% zu erhalten. Dieser Faktor errechnet sich folgendermaßen: Bei 340 mμ entspricht eine Extinktionsdifferenz von 0.100 (gemäß dem Extinktionskoeffizienten von TPNH) 0.0161 μMolen TPNH/ml und da die Reaktion stöchiometrisch verläuft somit ebensovielen Molen Glukose/ml oder im Küvetteninhalt von 3.02 ml (2.6 ml Puffer, 0.2 ml Probe, 0.1 ml TPN, 0.1 ml ATP, 0.02 ml Hexokinase/Glukose-6-Phosphatdehydrogenase) 0.0486 μMolen Glukose oder 8.75 μg. Um den Glukosegehalt im Blut zu erhalten, muß man noch die bei der Enteiweißung eingetretene Verdünnung berücksichtigen. 0.10 ml Kapillarblut werden durch Mischen mit 1.0 ml Perchlorsäure (0.33 M) enteiweißt, 5 Minuten lang bei 3000 U/min. zentrifugiert und vom Überstand 0.2 ml zum Test eingesetzt. 0.1 ml Blut wiegen 0.106 g, 80% davon sind Flüssigkeit, nach Enteiweißung bleiben also $0.106 \cdot 80 / 100 + 1 = 1.085$ ml Extrakt. Da 0.20 ml zum Test davon eingesetzt werden, ergibt sich eine Verdünnung von $1.085 / 0.1 \cdot 1 / 0.2 = 54.25$. Umrechnung auf Glukose/ml Blut erfolgt mit diesem Faktor.

c) Methodischer Fehler:

Da in den gemessenen Blutzuckerbereichen keine Extremwerte zu erwarten waren, wurde, um die Exaktheit der Methode zu prüfen, eine Zwanzigfachbestimmung eines Glukosestandards von 95 mg% durchgeführt. Die Standardabweichung s nach der Formel

$$s = \pm \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum (x_i - \bar{x})^2}$$

x_i : individueller Einzelwert
 $\bar{x}$: Mittelwert
 N : Zahl der Messungen

ergab $s = \pm 2.27 \text{ mg\%}$ bzw. $\pm 2.4 \%$. Damit ist die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse gegeben. Ergaben sich Blutzuckerwerte unter 50 mg%, so wurden Doppelbestimmungen mit 0.4 ml Überstand durchgeführt, da in diesen Bereichen die Schwankungsbreite größer wird.

4) ERGEBNISSE.

a) Bei 22 adipösen Kindern zeigten sich im i.v.Tolbutamidtest folgende Veränderungen des Blutzuckerspiegels:

Tabelle 2 (in mg%)

	Nüchtern	20 min	30 min	60 min	120 min	180 min
1.)	76.5	51.5	62.5	54.5	60.2	58.8
2.)	92.1	55.5	53.2	74.5	76.2	76.2
3.)	82.3	60.0	57.8	68.3	73.8	75.0
4.)	80.8	63.8	66.1	63.7	65.0	71.6
5.)	76.0	61.3	57.0	65.7	58.2	55.7
6.)	75.0	60.2	58.4	72.8	80.7	-
7.)	87.7	51.2	57.8	72.6	71.6	71.2
8.)	74.1	63.2	51.8	59.8	62.6	58.8
9.)	80.2	53.7	46.9	62.2	60.7	62.3
10.)	74.6	44.8	53.2	60.3	62.2	58.8
11.)	74.5	57.0	50.3	63.5	67.8	67.8
12.)	81.2	53.6	43.2	66.4	68.8	74.5
13.)	83.0	55.0	46.2	57.8	66.4	67.9
14.)	92.0	64.1	49.8	78.7	73.6	73.2
15.)	87.8	56.4	54.2	66.4	73.2	69.8
16.)	77.8	46.9	39.6	55.1	58.8	58.3
17.)	76.6	51.7	62.7	54.2	60.2	52.7
18.)	80.7	41.7	60.2	68.8	69.7	69.7
19.)	97.2	83.6	54.6	73.2	76.8	82.4
20.)	73.5	55.5	53.3	49.3	54.1	66.8
21.)	83.0	56.0	59.8	60.3	66.4	69.8
22.)	85.8	47.9	52.2	58.3	59.3	58.4
$\bar{x}$	81.9	56.1	54.1	63.9	66.6	66.8
s	± 6.59	± 8.68	± 6.54	± 7.38	± 7.07	± 7.61
$s_{\bar{x}}$	± 1.43	± 1.85	± 1.39	± 1.58	± 1.51	± 1.62

Adipöser mit chromosomalem Karyotyp 44XYY:

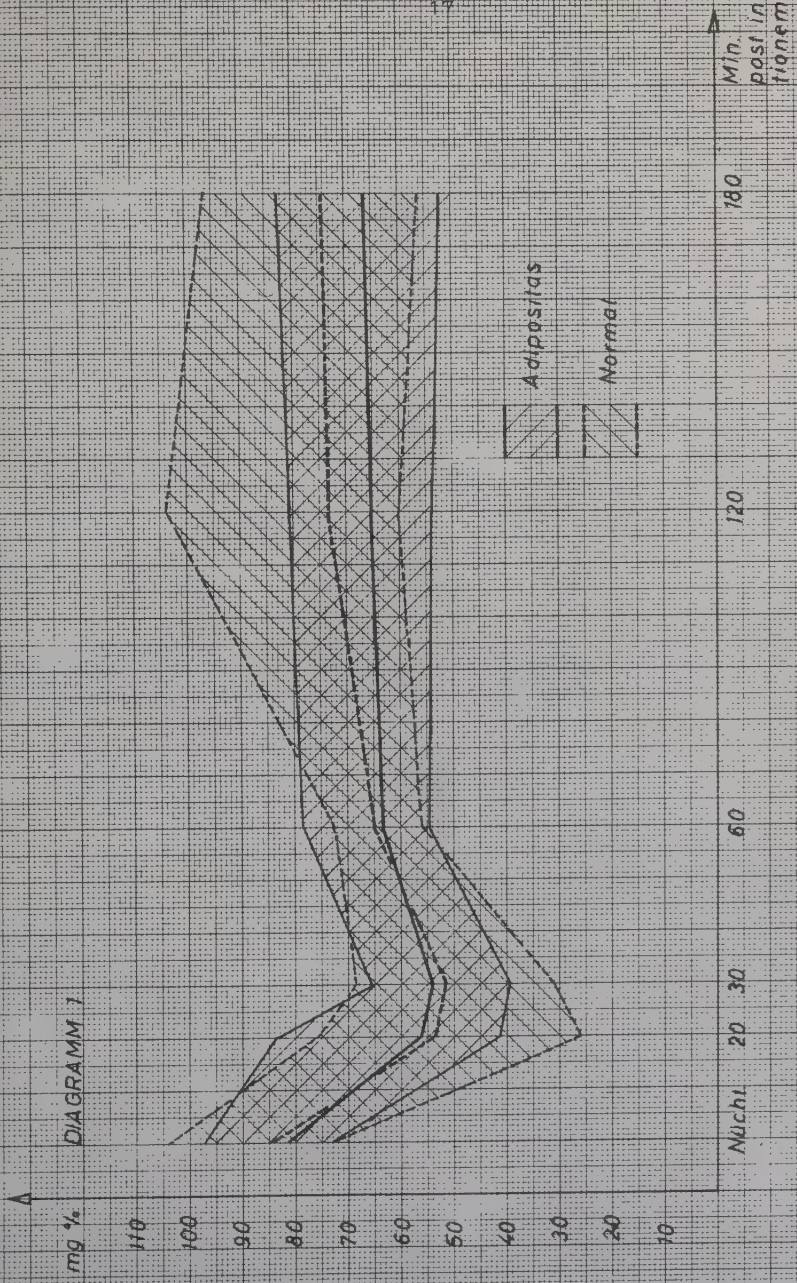
23.)	98.1	69.2	61.3	79.0	80.8	92.8
------	------	------	------	------	------	------

b) Unter den gleichen Versuchsbedingungen ergaben sich bei 18 normalgewichtigen, stoffwechselgesunden Kindern folgende Blutzuckerverhältnisse:

Tabelle 3 (in mg%)

	Nüchtern	20 min	30 min	60 min	120 min	180 min
1.)	96.7	64.7	62.0	63.3	104.0	96.2
2.)	88.7	55.3	54.7	65.3	87.4	75.0
3.)	93.2	58.2	61.3	70.1	73.2	73.2
4.)	73.0	45.5	50.8	68.5	69.5	78.2
5.)	83.2	44.6	40.2	67.9	67.0	56.9
6.)	79.8	59.3	58.4	66.9	71.3	79.1
7.)	93.0	58.3	61.7	70.3	73.1	73.1
8.)	78.3	49.4	43.2	61.7	71.2	71.2
9.)	80.7	56.9	48.8	65.5	62.7	73.2
10.)	104.0	76.0	68.9	69.0	78.5	78.5
11.)	82.1	58.3	45.2	66.9	71.2	72.6
12.)	92.0	61.2	49.3	61.8	80.3	79.7
13.)	83.0	49.8	50.7	56.9	63.6	69.7
14.)	83.4	66.3	59.3	61.2	76.9	62.7
15.)	90.0	58.8	57.8	72.7	76.8	75.9
16.)	76.0	26.1	31.3	61.7	66.4	71.5
17.)	78.3	40.8	41.8	61.3	60.3	68.3
18.)	76.4	44.2	40.8	59.8	69.7	70.7
$\bar{x}$	84.5	54.1	51.8	64.5	73.3	74.7
s	± 8.20	± 11.20	± 9.81	± 4.25	± 9.78	± 8.08
$s_{\bar{x}}$	± 1.93	± 2.65	± 2.31	± 1.00	± 2.30	± 1.90

DIAGRAMM 1



c) Vergleich der beiden Untersuchungsreihen:

Statistische Berechnung:

Um die beiden Gruppen statistisch vergleichen zu können, wurden zunächst die Mittelwerte $\bar{x}$ berechnet nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{\sum X_i}{N} \quad \begin{array}{l} X_i: \text{individueller Einzelwert} \\ N: \text{Zahl der Untersuchungen} \end{array}$$

Über den Wert von $\bar{x}$ kann man jedoch nur Aussagen machen, wenn man die zu erwartende physiologische Abweichung vom errechneten Mittelwert kennt. Diese sogenannte Standardabweichung s läßt sich nach folgender Formel berechnen

$$s = \pm \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum (x_i - \bar{x})^2}$$

Die Präzission von $\bar{x}$ ist außerdem von der Zahl N der Untersuchungen abhängig; je größer N , desto wahrscheinlicher ist die Übereinstimmung des errechneten Mittelwerts mit dem wahren. $\bar{x}$ hat einen mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$

$$s_{\bar{x}} = \pm \frac{s}{\sqrt{N}}$$

Bei einem Vergleich der beiden Untersuchungsreihen ergeben sich nun folgende Verhältnisse:

Tabelle 4

	Gruppe A			Gruppe B		
	$\bar{x}$ (mg%)	s (mg%)	%	$\bar{x}$ (mg%)	s (mg%)	%
nüchtern	81.9 ± 6.59		100	84.5 ± 8.20		100
nach 20 min	56.1 ± 8.68		68	54.1 ± 11.20		64
nach 30 min	54.1 ± 6.54		66	51.8 ± 9.81		61
nach 60 min	63.9 ± 7.38		78	64.5 ± 4.25		76
nach 120 min	66.6 ± 7.07		81	73.3 ± 9.78		87
nach 180 min	66.8 ± 7.61		82	74.7 ± 8.08		89

DIAGRAMM 2

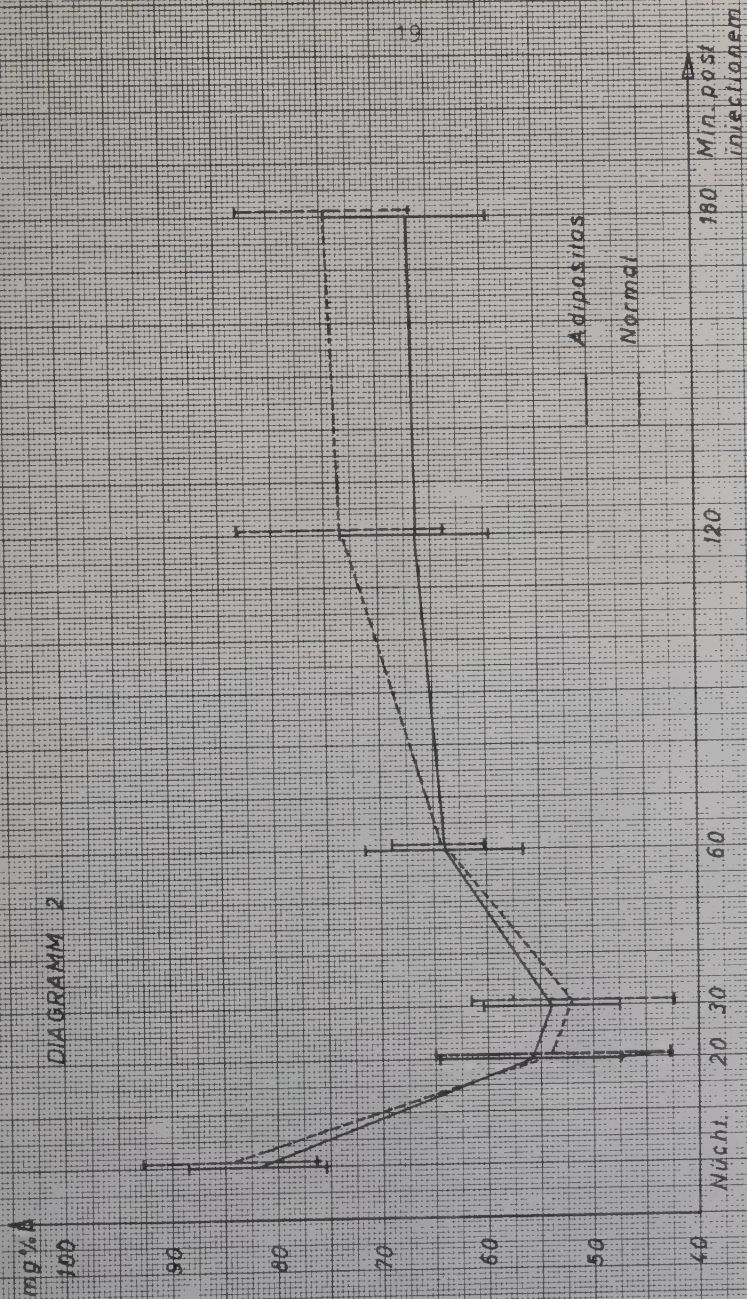
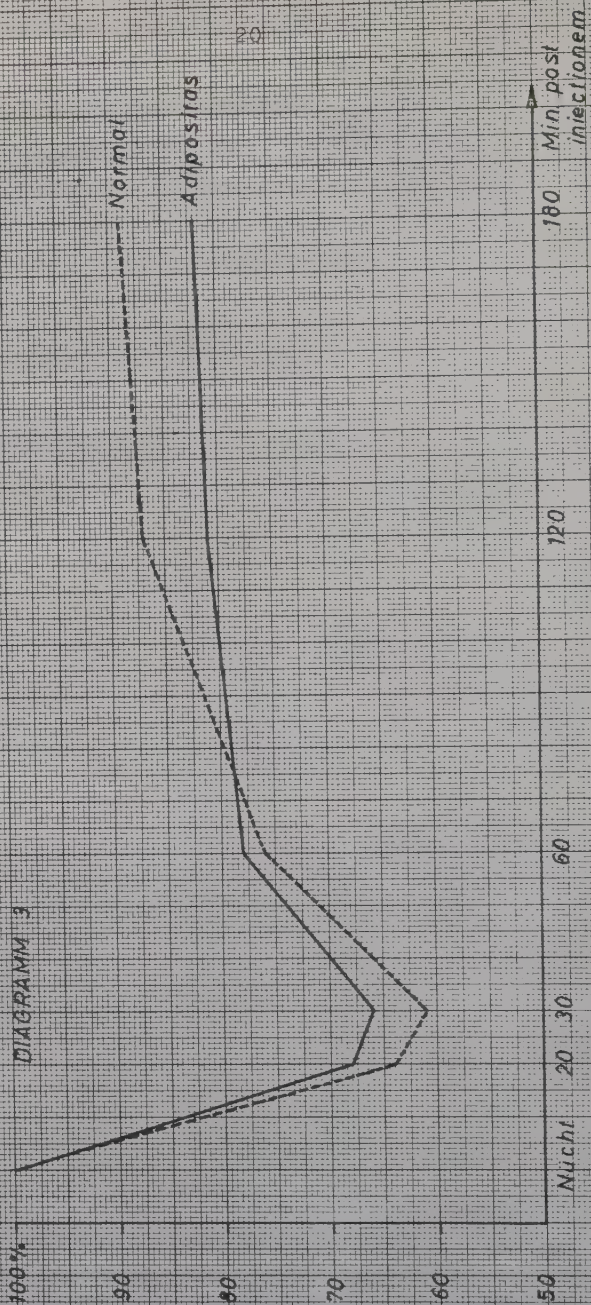


DIAGRAMM 3



Die aus der Tabelle 4 und den Diagrammen 2 und 3 ersichtlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind statistisch folgendermaßen zu beurteilen:

Zwei Häufigkeiten sind dann statistisch signifikant unterschieden, wenn die Differenz ihrer Mittelwerte außerhalb der 3-Sigmagrenze liegt oder anders ausgedrückt: ist die Differenz zweier Mittelwerte größer als ihr dreifacher mittlerer Fehler, dann ist sie mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0.27 % statistisch gesichert:

$$|\bar{x}_A - \bar{x}_B| > 3 \cdot s_{\bar{x}_{\text{Differenz}}}$$

$$s_{\bar{x}_{\text{Differenz}}} = \sqrt{s_{\bar{x}_A}^2 + s_{\bar{x}_B}^2}$$

Da dies jedoch nur für N über 200 gilt, muß für eine kleinere Zahl von Untersuchungen die 3-Sigmaäquivalente aus der t-Verteilung nach STUDENT entnommen werden. Es ist bei $N = N_A + N_B - 1$ die Zahl $N = 39$ und $p = 0.0027$ (3-Sigmabereich) $t = 3.2$. Somit gilt:

$$|\bar{x}_A - \bar{x}_B| \geq 3.2 \cdot s_{\bar{x}_{\text{Differenz}}}$$

Tabelle 5.

	nüchtern	20 min	30 min	60 min	120 min	180 min
$\bar{x}_A - \bar{x}_B$	2.6	2.0	2.3	0.6	6.7	7.9
$3.2 \cdot s_{\bar{x}_D}$	7.65	6.40	6.15	5.15	6.25	5.98

Tabelle 5 zeigt, daß zwischen den Blutzuckerwerten der beiden Gruppen im Nüchternzustand, 20, 30 und 60 Minuten nach der Tolbutamidinjektion sich keine statistisch gesicherten Unterschiede ergeben. Die Unterschiede der 120- und 180-Minutenwerte lassen sich jedoch statistisch signifikant sichern, d.h. Gruppe A und Gruppe B

bewegen sich in diesem Zeitbereich auf statistisch gesichert unterschiedlichem Niveau.

Auch bei Betrachtung der Prozentwerte in Tabelle 5 findet man charakteristische Unterschiede. Während die normalgewichtige Gruppe von einem etwas höheren Ausgangsniveau nach 30 Minuten nach der Tolbutamidinjektion bis auf 61 % abgesunken ist, ergibt sich für die adipöse Gruppe nach derselben Zeit ein Wert von 66 %. Nach 180 Minuten hat die Gruppe B 89% des Blutzucker- ausgangswertes wieder erreicht, die Gruppe A dagegen nur 82 %. Bei Adipösen findet man also einen flacheren Kurvenverlauf als bei Normalgewichtigen mit einem geringeren Blutzuckerabfall und langsameren Wiederanstieg.

5) DISKUSSION.

Die Hypothese, daß der Fettsucht ein Hyperinsulinismus zu Grunde liege, wurde im Laufe der Adipositasforschung von vielen Seiten vorgebracht (11, 28). Diese Mehrproduktion von Insulin wirke einmal durch direkten Einfluß des Insulins auf den Fettstoffwechsel, indem nämlich vermehrt Kohlenhydrate in Fett umgewandelt würden (37, 41, 4, 45, 46, 38), zum andern auf dem Umweg über den Blutzucker als Regler des Appetits und damit der Kalorienzufuhr (17). Was den Nüchternblutzucker nach einer Nahrungskarenz von 14 Stunden betrifft, zeigt sich bei beiden untersuchten Gruppen, den normalgewichtigen und adipösen Kindern, kein signifikanter Unterschied. Der Mittelwert der adipösen Gruppe liegt mit 81.9 mg% gegenüber dem der normalgewichtigen mit 84.5 mg% etwas tiefer. Andere Untersucher wie SCHRADE (33), JUILLARD (19), SCHREIER (30) und RUSCH (32) fanden bei der Adipositas etwas höhere Nüchternwerte als bei Normalgewichtigen; dabei wurde

der Blutzucker allerdings mit Reduktionsproben (nach HAGEDORN-JENSEN) und nicht enzymatisch bestimmt. Nach der Injektion von Tolbutamid kommt es bei beiden Gruppen zu einem Blutzuckerabfall, der prozentual und absolut bei der normalgewichtigen Gruppe stärker ist. Dies spricht dafür, daß bei Adipösen zumindest keine größeren durch Rastinon ausschüttbaren Insulindepots vorhanden sein können als bei Normalgewichtigen. Man kann nicht annehmen, daß der geringere Blutzuckerabfall auf eine relativ zu geringe applizierte Tolbutamidmenge zurückzuführen wäre. Damit scheint die Annahme eines Hyperinsulinismus zumindest bei der Adipositas des Jugendlichen widerlegt zu sein soweit es sich um blutzuckersenkendes Insulin handelt. Über die Höhe der insulinähnlichen Aktivität (ILA) sind damit keine Aussagen gemacht. Die Bestimmung der ILA beim erwachsenen Adipösen erbrachte im Gegensatz dazu signifikant erhöhte Spiegel gegenüber Normalgewichtigen (7, 10, 26, 27). Der 30-Minutenwert nach der Tolbutamidinjektion zeigt bei beiden Gruppen das tiefste Niveau wie es als normales Ergebnis für den Rastinontest beim Erwachsenen angegeben wird. ANGELO u. CHIOVANICH (2) fanden dagegen beim Tolbutamidtest an Kindern und Jugendlichen den tiefsten Blutzuckerspiegel schon nach 20 Minuten. Sie injizierten 20 mg Tolbutamid / kg Körpergewicht. Nur 30 % der Kinder sowohl der Gruppe A als auch der Gruppe B zeigten dieses Verhalten. Interessant ist, daß bei der weiteren Beobachtung des Blutzuckerspiegels es sich zeigt, daß dieser bei der Adipositas länger und stärker gesenkt bleibt als bei Normalgewichtigen und zwar auf ein statistisch gesichertes signifikant tieferes Niveau. Drei Ursachen könnte es dafür geben:

1.) Insulin wird über längere Zeit als beim Normalgewichtigen aus den LANGERHANS'schen Inseln abgegeben.

2.) Adipöse sind nicht in demselben Maße wie Normalgewichtige in der Lage, durch Gegenregulation einen gesenkten Blutzucker wieder auf ein höheres Niveau zu heben. Die Ergebnisse von SCHRADER (33), der einen 36-stündigen Hungerversuch bei normalgewichtigen und adipösen Erwachsenen durchgeführt hat, zeigen, daß Adipöse dabei den Blutzucker konstanter halten als Normalgewichtige. Während diese nach 36 Stunden Nahrungskarenz einen Abfall um 14 % des Ausgangswertes zeigen, beträgt er bei jenen nur 4 %. Außerdem tendierten die Fettsüchtigen eher zu einer Steigerung des Blutzuckers während des Hungerversuchs; stärkere Schwankungen traten jedoch bei beiden Gruppen nicht auf. Dies spricht dafür, daß keine gegenregulatorischen Störungen vorliegen können.

3.) Sulfonylharnstoff oder zumindest Tolbutamid hat nicht nur eine Wirkung auf die B-Zellen der LANGERHANS'schen Inseln, sondern auch eine direkte Wirkung auf den Glukosestoffwechsel der Peripherie und besonders des peripheren Fettgewebes. MOHNIKE u. Mitarb. (25) haben festgestellt, daß Tolbutamid bei Einwirkung auf isoliertes Rattenzwerchfell eine blutzuckersenkende Wirkung entfaltet und konnten dies auf Beeinflussung der in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifenden Fermente glaubhaft machen. Auch das vorliegende Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, daß Tolbutamid nicht nur eine Inselstimulierung bewirkt, sondern auch die Utilisation der Glukose im peripheren Fettgewebe direkt fördert.

6) ZUSAMMENFASSUNG.

Bei zweiundzwanzig übergewichtigen und bei achtzehn normalgewichtigen Buben und Mädchen im Alter von fünf bis fünfzehn Jahren wurde ein Tolbutamidtest (Rastinon-Test i.v.) durchgeführt und der Glukosespiegel im Blut im Nüchternzustand, 20, 30, 60, 120 und 180 Mi-

nuten nach der Tolbutamidinjektion auf enzymatischem Wege bestimmt. Für die ersten vier Werte ließen sich statistisch keine Unterschiede sichern. Es ergibt sich also kein Hinweis darauf, daß bei der Adipositas des Jugendlichen ein Hyperinsulinismus vorliegen könnte. Die 120- und 180-Minutenwerte bewegen sich bei der adipösen Gruppe dagegen auf einem statistisch gesicherten tieferen Niveau. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß Tolbutamid nicht nur eine Insulinausschüttung aus den LANGERHANS'schen Inseln bewirkt, sondern auch die Glukoseutilisation in der Peripherie, besonders im peripheren Fettgewebe, fördert.

7) LITERATURVERZEICHNIS.

- (1) ANDERSON E., WHERRY F.E.
Studies on the Effect of Tolbutamide on Insulin Secretion.
Proc. Soc. Exp. Biol. 111, 446 (1962)
- (2) ANGELO M. DiGeorge, FIEN CHIWANICH
The Intravenous Tolbutamide Response Test in Infants and Children.
Diabetes 11, Suppl. 135 (1962)
- (3) BÄNDER A., HÄUSLER A., SCHOLZ J.
Ergänzende pharmakologische Untersuchungen über Rastinon.
Dt. Med. Wschr. 82, 1557 (1957)
- (4) BALMAIN J.H., FOLLEY S.J., GLASCOCK R.F.
Stimulation by Insulin of in Vitro Fat Synthesis by Mammary Tissue Studies with Carbon-14 and Tritium
Nature (London) 168, 1083 (1953)
- (5) BANSI H.W., BACKHAUS O., LOHMEYER G.
Stoffwechselprobleme der Fettsucht. Das Verhalten des N-Haushalts.
Arch. Exp. Path. Pharm. 215, 181 (1952)
- (6) BARTELHEIMER H.
Hypophysenvorderlappen und Diabetes.
Klin. Wschr. 18, 647 (1939)
- (7) BOTTERMANN P., SCHWARZ K., KOPETZ K.
Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der IIA im Serum beim Cushing-Syndrom und bei der Adipositas.
11. Symp. Dt. Gesellsch. Endocrin.
Düsseldorf (1964)

- (8) CHERNICK S.S., CHAIKOFF I.L., MASORO E.J.,
ISAEFF E.
Lipogenesis and Glukose Oxydation in the Liver
of the Alloxan-Diabetic Rat.
J.Biol. Chem. 186, 527 (1950)
- (9) CREUTZFELD W.
Intravenöse Belastungen mit Glukose, Insulin und
Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leber-
cirrhotikern und Insulomträgern (Zugleich ein
Beitrag zum diagnostischen Wert des Tolbutamid-
testes)
Dt. Med. Wschr. 87, 2189 (1962)
- (10) DAWEKE H., VAN LANDEGHEM H., BACH I., ZIMMER-
MANN H., BREITBACH A.
Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und
der physiologischen Insulinreserve bei schwerer
Adipositas.
Klin. Wschr. 43, 185 (1965)
- (11) FALTA W.
Fettsucht und Inselorgan.
Wien. Klin. Wschr. 41, 905 (1928)
- (12) GILBERT J.A.L.
The Association of Maternal Obesity, Large
Babies, and Diabetes.
Brit. Med. J. 4607, 702 (1949)
- (13) HAAS H.G.
Der zeitliche Einfluß der Kohlenhydrataufnahme
auf den Blutzuckerabfall beim Tolbutamidtest
(Rastinon-Hoechst).
Schweiz. Med. Wschr. 94, 317 (1964)
- (14) HASSELBLATT A.
Liberation of Insulin Bound to Serum Protein
by Tolbutamid..
Metabolism 12, 302 (1963)

- (15) HASSELBLATT A., SCHMIETA J.
Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
Klin. Wschr. 39, 910 (1961)
- (16) HUBER E.G.
Formen der kindlichen Fettsucht und ihre Häufigkeit.
Helvet. Paed. Act. 17, 114 (1962)
- (17) ILLIG H.
Fettsucht: Differentialdiagnose und Pathogenese.
Med. Klinik 58, 105 (1963)
- (18) JOSLIN E.P.
The Treatment of Diabetes Mellitus.
8.Auflage, Lea & Febiger (1948)
- (19) JUILLARD
Kindliche Adipositas.
Internat. Z. Vitaminforschung 28, 79 (1957)
- (20) KAPLAN N.M.
Tolbutamide Test in Carbohydrate Metabolism Evaluation.
Arch. Int. Med. 107, 212 (1961)
- (21) KISCH
J. Amer. Med. Assoc. 46, 1038 (1915)
- (22) LACY P.E.
The Effects of Tolbutamide on Beta Cells and some Insulin-Like-Activity in Vitro.
Diabetes 11, Suppl. 1, (1962)
- (23) MEHNERT H., SCHÄFER G., KALLIAMPETOS G.,
FAUST G., GRUBER E.
Die Insulinsekretion des Pancreas bei extrakorporaler Perfusion. Durchströmungen der Bauchspeicheldrüse mit Periston, Glukose, Carbutamid und Biguaniden.
Klin. Wschr. 40, 1146 (1962)

- (24) MEHNERT H., MAHRHOFER E.
Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit oralen
Antidiabetika.
Med.Klinik 58, 65 (1963)
- (25) MOHNIKE G., KNITSCH K.W., BOSER H., WERNER G.,
WERNER S.
Untersuchungen über die Wirkung von N(4-Methyl-
benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff (D860) an
Gewebe und Fermenten in Vitro.
Dt. Med. Wschr. 82, 1580 (1957)
- (26) RABINOWITZ D., ZIERLER K.L.
Forearm Metabolism in Obesity and its Response
to Intraarterial Insulin. Evidence for Adaptive
Hyperinsulinism.
The Lancet 1961, 690
- (27) RABINOWITZ D., ZIERLER K.L.
Forearm Metabolism in Obesity and its Response
to Intraarterial Insulin. Characterisation of
Insulin Resistance and Evidence for Adaptive Hy-
perinsulinism.
J. Clin. Invest. 41, 2173 (1962)
- (28) RAY
Amer. J. Digest. Dis. a. Nutrition 14, 153 (1947)
- (29) SCHREIER K., SPRANGER J.
Kindliche Fettsucht im Lichte der neueren For-
schung.
Beihefte z. Arch. f. Kinderhkd. 44 (1961)
- (30) SCHREIER K., OPITZ H., HEIN T.
Stoffwechseluntersuchungen bei Adipositas.
Z. Kinderhk. 72, 181 (1952)
- (31) RENOLD A.E., MARBLE A., FAWCETT B.N.
Action of Insulin on Deposition of Glycogen and
Storage of Fat in Adipose Tissue.
Endocrinology 46, 55 (1950)

- (32) RUSCH O.
Die Serumwerte der unveresterten Fettsäuren
unter Glukosebelastung bei adipösen und bei
normalgewichtigen stoffwechselgesunden Kindern.
Inaug. Diss. München (1964)
- (33) SCHRADE W., BÖHLE E., BIEGLER R., KIRST H.
Untersuchungen über die unveresterten Fettsäuren
des Blutes. Ein Beitrag zur Problematik der
Fettsucht.
Münchn. Med. Wschr. 101, 2062 (1959)
- (34) SELTZER H.S.
Comparative Insulinogenic Potencies of Glucose
and Sulfonylurea Compounds.
Diabetes 11, Suppl. 141 (1962)
- (35) SHELDON J.H.
Maternal Obesity.
The Lancet 1949, 869
- (36) SÖLING H.D., ANDREU-KERN F., WERCHAU H.,
CREUTZFELD W.
Die Wirkung einer Kombination von N₁-β-Phenyl-
aethylbiguanid (DBI, W 32) mit Insulin und Tol-
butamid (D 860) auf den Stoffwechsel des Meer-
schweinchens.
Klin. Wschr. 39, 1080 (1961)
- (37) STETTEN D. Jr., BOXER G.E.
Studies in Carbohydrate Metabolism. The Rate of
Turnover of Liver and Carcass Glycogen Studied
with the Aid of Deuterium.
J. Biol. Chem. 155, 231 (1944)
- (38) STAUB H.
40 Jahre Insulin und intermediärer Stoffwechsel.
Klin. Wschr. 43, 61 (1965)
- (39) 1. Symposium über D 860
Dt. Med. Wschr. 81, 823-846, 887-906 (1956)

- (40) 2.Symposion über D 860
Dt.Med. Wschr. 82, 1513 (1957)
- (41) TEPPERMAN
Zit. nach RENOLD
- (42) TEUSCHER
Die Beurteilung von Kohlenhydratstoffwechsel-
störungen mit dem intravenösen Tolbutamidtest.
Therap. Umschau 20, 145 (1963)
- (43) UNGER R.H., MADISON L.L.
A New Diagnostik Procedure for Mild Diabetes
Mellitus.
Diabetes 7, 455 (1958)
- (44) VOGT D.
Über den gegenwärtigen Stand der Akzeleration
in Bayern.
Arch. f. Kinderhk. 159, 141 (1959)
- (45) WINIGRAD A.J., RENOLD A.E.
Studies of Rat Adipose Tissue in Vitro.
I. Effects of Insulin on the Metabolism of
Glucose, Pyruvate, and Acetate.
J. Biol. Chem. 233, 267 (1958)
- (46) WINIGRAD A.J., RENOLD A.E.
Studies of the Rat Adipose Tissue in Vitro.
II. Effects of Insulin on the Metabolism of
Specifically Labeled Glukose.
J. Biol. Chem. 233, 273 (1958)
- (47) YOUNG F.G.
Metabolism in Experimental Diabetes Mellitus.
The Lancet 1948, 955

Statistik:

HOSEMANN H.

Grundlagen der statistischen Methoden.

Georg-Thieme-Verlag

Stuttgart 1949

Herrn Professor Dr. A. Wiskott danke ich sehr für die Arbeitsmöglichkeit im Dr.von Hauner'schen Kinderspital.

Herrn Dozenten Dr. D. Knorr danke ich für die Überlassung des Themas und besonders für seine Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF.

Am 17. Januar 1939 wurde ich als erstes Kind des damaligen Assistentsarztes Dr. Ernst Wittermann und seiner Ehefrau Dr. Leonore Wittermann, geb. Dieck, in München geboren. Die ersten Lebensjahre verbrachte ich bei Weinsberg/Heilbronn, wo ich auch die ersten zwei Volksschulklassen besuchte. 1947 eröffnete mein Vater als Facharzt für Kinderkrankheiten eine Praxis in Weilheim/Oby. Dort besuchte ich die Volksschule bis zur vierten Klasse, dann das Humanistische Gymnasium Weilheim bis zum Abitur im Sommer 1958. Mein Studium begann ich in Tübingen, wo ich zunächst zwei Trimester lang am Leibniz-Kolleg war und während dieser Zeit Physik an der Universität belegte. Dann entschloß ich mich zum Medizinstudium, blieb bis zum Physikum in Tübingen, studierte die ersten zwei klinischen Semester in Hamburg und ab Wintersemester 1962/63 an der Universität München. Während der letzten drei Semester arbeitete ich in der Universitätskinderklinik bei Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Knorr für meine Dissertation. Drei Monate lang war ich als Austauschstudent an einem Krankenhaus in Toronto/Kanada. In den Monaten September bis Dezember 1964 absolvierte ich die ärztliche Prüfung. Am 9.4.65 heiratete ich die Mittelschullehrerin z.A. Hiltrud Tinius. Seit 1. Januar 1965 arbeite ich als Medizinalassistent in der Universitätskinderklinik München.

